

**Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa**  
**Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina**



**Refluxo Vesico-Ureteral: Profilaxia Antibiótica?**

**Ana Marcela de Oliveira Pires**

**Orientador: Dr. Raul Coelho**

**Clínica Universitária de Pediatria**

**Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria do Céu Machado**

**2015/2016**

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, no contexto da conclusão do Curso de Mestrado Integrado em Medicina

## Índice

Agradecimentos	4
Resumo	5
<i>Abstract</i>	6
Lista de Abreviaturas	7
Introdução	8
Métodos	8
Refluxo vesico-ureteral: epidemiologia, morbidades	9
Imagiologia no refluxo vesico-ureteral: importância no seu diagnóstico	12
Profilaxia antibiótica	13
Estudos realizados no âmbito da profilaxia antibiótica: como se iniciaram e como evoluíram	14
Infeções do trato urinário recorrentes	14
Cicatrizes renais	17
Profilaxia e populações seleccionadas	18
Resistência à antibioterapia	22
Profilaxia intermitente	22
Adesão à terapêutica	23
Falência da terapêutica	23
Evolução da doença	23
Efeitos adversos	24
Limitações nos estudos realizados	24
Abordagem cirúrgica	25
Abordagens alternativas	26
Conclusão	28
Bibliografia	30

## **Agradecimentos**

Ao Dr. Raul Coelho, o meu orientador deste Trabalho Final de Mestrado, agradeço por toda a disponibilidade e ajuda.

Expresso o meu agradecimento à Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria do Céu Machado e à Clínica Universitária de Pediatria por me terem dado a oportunidade de realizar a minha tese nesta área.

Agradeço também à Dr.<sup>a</sup> Patrícia Mendes pela sua importante colaboração.

Finalmente, agradeço profundamente à minha família, especialmente aos meus pais, e ao Nuno Moura pelo apoio incondicional, não só nesta etapa, mas desde sempre e para sempre, pois sem eles nada disto seria possível.

## Resumo

O refluxo vesico-ureteral é consequente de um anormal desenvolvimento ou de um défice funcional a nível da junção uretero-vesical, associando-se a infecções do trato urinário (ITU) recorrentes, que, por sua vez, podem causar cicatrizes renais, hipertensão arterial crónica, doença renal crónica, entre outras morbilidades.

Esta doença é a patologia urológica mais frequente na população pediátrica, afectando 30% das crianças com antecedentes de ITU.

Os estudos feitos ao longo dos anos traduzem uma controvérsia e uma disparidade na abordagem a esta patologia que actualmente ainda permanece.

Um dos tratamentos propostos é a profilaxia antibiótica que, considerando a elevada taxa de resolução espontânea do refluxo vesico-ureteral, tem como objectivo diminuir o risco de ITU recorrentes e evitar todas as consequências associadas a estas.

Apesar de muitos ensaios e revisões sistemáticas defenderem a profilaxia antibiótica, é necessário ter em consideração as desvantagens desta terapêutica, nomeadamente as resistências bacterianas que poderão surgir.

Assim, são analisados, revistos e discutidos os principais aspectos da profilaxia antibiótica, bem como a sua pertinência como abordagem a ser aplicada no refluxo vesico-ureteral, não esquecendo as limitações dos vários estudos e investigações.

**Palavras-chave:** Refluxo vesico-ureteral, crianças, profilaxia antibiótica, infecções do trato urinário recorrentes, cicatrizes renais, revisão sistemática

## ***Abstract***

*Vesicoureteral reflux is a consequence of an abnormal development or a dysfunction in the ureterovesical junction, associated to recurrent urinary tract infections that, in turn, can cause renal scarring, hypertension chronic, chronic kidney disease and other morbidities.*

*This disease is the most common urological disease in the pediatric population, affecting 30% of children with UTI antecedents.*

*Several studies done over the years reflect a controversy and a disparity in the approach to this disease, which currently remains.*

*One of the treatments proposed is antibiotic prophylaxis, that considering the high rate of spontaneous resolution of vesicoureteral reflux, aims to reduce the risk of recurrent UTI and avoid all the consequences associated.*

*Although many trials and systematic reviews support antibiotic prophylaxis, it is essential to take into consideration the disadvantages of this therapy, specifically bacterial resistance that may arise.*

*So are analyzed, reviewed and discussed the main aspects of antibiotic prophylaxis, as well as its relevance as an approach in vesicoureteral reflux, not disregarding the limitations of the various studies and trials.*

***Key words:*** *Ureterovesical reflux, children, antibiotic prophylaxis, recurrent urinary tract infections, renal scars, systematic review*

## **Lista de abreviaturas**

AAP - *American Academy of Pediatrics*

AUA - *American Urological Association*

CUTIE - *Careful Urinary Tract Infection Evaluation*

DMSA - ácido dimercaptosuccínico

EAU - *European Association of Urology*

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

ITU - infecção do trato urinário

PRIVENT - *Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts*

RIVUR – *Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux*

## Introdução

O refluxo vesico-ureteral primário resulta de um anormal desenvolvimento ou de um déficit funcional a nível da junção uretero-vesical, estando associado a infeções do trato urinário (ITU) recorrentes, que podem resultar em morbilidades relevantes e graves, como cicatrizes renais, crescimento renal deficiente, hipertensão arterial precoce, doença renal crónica e pré-eclâmpsia <sup>(1, 2)</sup>.

No final do século XX, o refluxo vesico-ureteral foi considerado o elo de ligação entre a ITU, a pielonefrite, cicatrizes renais e doença renal terminal <sup>(3)</sup>.

Nos anos 70, a profilaxia antibiótica foi considerada como a abordagem inicial principal nas crianças com esta patologia, devido aos avanços na eficácia e segurança dos antibióticos e à probabilidade de uma resolução espontânea <sup>(3)</sup>.

Para aqueles com refluxo vesico-ureteral persistente, a abordagem cirúrgica por reimplante ureteral, era a eleita, sendo que, nos anos 80, esta intervenção tornou-se menos invasiva com o desenvolvimento da injeção endoscópica <sup>(3)</sup>.

Actualmente, o uso da profilaxia com antibioterapia não é uma abordagem totalmente aceite, havendo controvérsias, nomeadamente nos estudos mais recentes.

Esta revisão sistemática visa abordar as características desta terapêutica, a sua eficácia, vantagens e desvantagens, bem como aferir a sua potencial utilidade clínica.

## Métodos de Pesquisa

A informação para esta revisão sistemática foi retirada através da pesquisa no PUBMED de artigos dos anos 2010-2015, com as seguintes palavras-chave: “*vesicoureteral reflux*”, “*urinary tract infection*”, “*children*”, “*antibiotic prophylaxis*”, “*prophylaxis*”, “*recurrence*”, “*renal scarring*”.



## Refluxo vesico-ureteral: epidemiologia e morbidades

O refluxo vesico-ureteral apresenta uma prevalência de 0,4 a 1,8% nas crianças em geral e 30% nos doentes de idade pediátrica que têm antecedentes de ITU, sendo, por isso, uma das doenças do foro urológico que mais afeta esta população <sup>(2, 4, 5)</sup>.

Nesta patologia a urina reflui retrogradamente para os ureteres e rins de uma forma passiva ou activa (aquando a contração vesical) <sup>(5)</sup>. O esvaziamento incompleto vesical proporciona um ambiente favorável para o desenvolvimento bacteriano e, por sua vez, o refluxo vesico-ureteral permite o acesso de urina infetada aos rins <sup>(6)</sup>. Por estas razões, existe uma associação com ITU recorrentes <sup>(5)</sup>.

Este pressuposto foi a base para a abordagem do refluxo vesico-ureteral com profilaxia antibiótica e cirurgia anti-refluxo <sup>(6)</sup>.

O *International Reflux Study Committee* desenvolveu uma classificação do refluxo vesico-ureteral, dividindo esta patologia em graus (tabela 1), o que diminui as disparidades nas observações efetuadas por diferentes profissionais de saúde, bem como avaliar mais corretamente a evolução ao longo do tempo <sup>(7)</sup>.

<b>Grau I</b>	O refluxo não atinge a pélvis renal; grau de dilatação ureteral variável.
<b>Grau II</b>	O refluxo atinge a pélvis renal; sem dilatação do sistema colector; fórnix normais.
<b>Grau III</b>	Dilatação leve ou moderada do uréter, com ou sem tortuosidade; dilatação moderada do sistema colector; fórnix normais ou minimamente dilatados.
<b>Grau IV</b>	Dilatação moderada do uréter, com ou sem tortuosidade; dilatação moderada do sistema colector; aplanamento dos fórnix, mas as impressões das papilas ainda são visíveis.
<b>Grau V</b>	Dilatação e tortuosidade grosseiras do uretero; dilatação marcada do sistema colector; impressões papilares não visíveis; refluxo intraparenquimatoso.

**Tabela 1 - Graus do refluxo vesico-urinário, na cistouretrografia retrógrada, segundo o *International Reflux Study Committee* (7)**

Num estudo coorte, os doentes com refluxo vesico-ureteral apresentavam taxas de recorrência de ITU (febris ou sintomáticas) aos 2 anos de vigilância superiores àqueles que não tinham refluxo. As crianças com refluxo vesico-ureteral de grau III ou IV tinham a maior taxa de recorrência de ITU. Contudo, a taxa de recorrência naqueles sem esta patologia era

considerável. As diferenças no risco de recorrência de ITU começaram a surgir aos 6 meses, permanecendo estáveis a partir daí <sup>(5)</sup>.

Em 30% das crianças com anomalias do trato urinário, incluindo refluxo vesico-ureteral, a ITU é o primeiro sinal, portanto a não identificação de doentes de risco pode levar a danos a nível deste sistema <sup>(1)</sup>.

Relativamente à sua incidência, no primeiro ano de vida, as ITU são mais frequentes no sexo masculino do que no sexo feminino (3,7 e 2%, respetivamente); facto ainda mais pronunciado nos primeiros dois meses de vida em que a incidência no sexo feminino é de 5% e no sexo masculino, em indivíduos não circuncidados, 20,3%. Com o avançar da idade, esta tendência inverte-se, verificando-se na pré-puberdade uma incidência de 3% nas raparigas e de 1% nos rapazes <sup>(1)</sup>.

No primeiro ano de vida, existe um maior risco de urosépsis e os microorganismos *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *Enterococcus* spp e *Pseudomonas* são mais frequentes do que em fases mais tardias em que a etiologia mais comum é a bactéria *Escherichia coli* <sup>(1)</sup>.

Na maioria dos casos, o refluxo tem uma resolução espontânea, especialmente aqueles com baixo grau de doença <sup>(3, 7)</sup> cujo mecanismo não foi ainda esclarecido <sup>(6)</sup>. Todavia, este poderá ser um processo influenciado por múltiplos mecanismos que envolvem a remodelação da junção vesico-ureteral, estabilização da dinâmica vesical e alongamento do uretero intravesical. Vários factores determinam a probabilidade desta resolução ser espontânea: grau do refluxo, idade, sexo, existência de disfunção do esvaziamento vesical, existência de cicatrizes renais e volume vesical aquando o diagnóstico do refluxo vesico-ureteral <sup>(2)</sup>.

A taxa de resolução espontânea do refluxo vesico-ureteral é aproximadamente 80% nos graus I-II e 30-50% nos graus III-IV, num tempo de follow-up de 4/5 anos <sup>(7)</sup>.

Um risco aumentado de desenvolver cicatrizes renais e baixas taxas de resolução espontânea estão mais associados a refluxos que apresentam um grau mais elevado <sup>(2)</sup>.

ITU recorrentes podem ser associadas a morbilidades significativas, tais como dor, desconforto, febre, vómitos, perda de apetite (a curto prazo), recurso a cuidados de saúde e hospitalizações <sup>(5)</sup>. A pielonefrite recorrente pode causar cicatrizes renais que por sua vez podem levar a hipertensão, proteinúria e doença renal crónica <sup>(2, 8)</sup>. Contudo, não há evidência que pequenas cicatrizes possam levar a estas consequências <sup>(7)</sup>.

Algumas destas ITU exigem que haja um acompanhamento a longo termo, uma vez que na maior parte dos casos manifestam-se anos após o diagnóstico, nomeadamente com cicatrizes renais, hipertensão e doença renal crónica. Consequentemente é fundamental uma

monitorização anual da tensão arterial, peso, altura, crescimento renal (através de ultrassonografia), proteinúria e, em casos suspeitos de ITU, urocultura <sup>(2)</sup>.

O refluxo vesico-ureteral deve ter uma abordagem individualizada, de modo a prevenir a recorrência de ITU e as respetivas morbilidades <sup>(2)</sup>.

As intervenções mais comuns são a profilaxia com antibioterapia e a cirurgia anti-refluxo por via endoscópica, laparoscópica ou aberta <sup>(8)</sup>.

## **Imagiologia no refluxo vesico-ureteral: importância no seu diagnóstico**

As recomendações da *American Academy of Pediatrics* (AAP) relativamente a crianças entre os 2 e 24 meses indicam que num caso de ITU com febre deve ser realizada uma ecografia renal e vesical (sendo que mais de um terço apresenta alterações ecográficas <sup>(9)</sup>), todavia a cistografia retrógrada não deve ser feita sem achados posteriores na ultrassonografia <sup>(2)</sup>.

Já a *European Association of Urology* (EAU), recomenda a cistografia retrógrada numa primeira ITU com febre, na primeira ITU, no sexo masculino e em ITU recorrentes, no caso do sexo feminino <sup>(3)</sup>.

Contudo o diagnóstico radiológico desta patologia continua a ser debatido, não estando todos os especialistas em concordância com estas indicações <sup>(2)</sup>.

## Profilaxia antibiótica

Devido a esta recorrência de ITU característica do refluxo vesico-ureteral, foram feitos estudos que avaliaram a utilização de profilaxia antibiótica com vista a sua prevenção. Muitos destes estudos favoreceram esta prática, principalmente no refluxo com dilatação <sup>(2)</sup>.

A profilaxia antibiótica é uma abordagem conservadora, não específica, muito utilizada, em que é administrada uma dose baixa (um terço da dose utilizada no tratamento) de antibiótico diariamente <sup>(7)</sup>, o qual é tolerado e seguro na maior parte dos casos <sup>(2)</sup>. Habitualmente, é administrado, em doentes com menos de 2 meses, amoxicilina e trimetoprim e, em crianças mais velhas, trimetoprim-sulfametoxazol ou nitrofurantoína <sup>(7)</sup>.

Segundo uma revisão realizada por *The Cochrane Collaboration*, a nitrofurantoína é mais eficaz do que o trimetoprim ou cotrimoxazol na prevenção da recorrência de ITU sintomáticas ou uroculturas positivas, todavia esta apresenta um grande número de efeitos adversos que não compensam o seu benefício, podendo não ser uma terapêutica aceitável <sup>(10)</sup>.

Esta terapêutica tem como objetivo a manutenção da urina estéril, a fim de diminuir o risco de ITU por via retrógrada devido ao refluxo <sup>(8)</sup>, tendo em conta que as cicatrizes renais de novo surgem apenas com urina infetada. Portanto, esta é utilizada numa abordagem mais conservadora tendo em conta que muitos dos casos de refluxo vesico-ureteral resolvem espontaneamente com o passar do tempo, de forma a evitar esta morbilidade associada, bem como as complicações de uma eventual intervenção cirúrgica <sup>(2)</sup>.

De salientar que o uso de profilaxia antibiótica para prevenir ITU recorrentes e danos renais deve ser considerado em doentes seleccionados quer apresentem ou não refluxo vesico-ureteral, dado que estas morbilidades não são exclusivas do refluxo <sup>(11)</sup>.

Substance*	Prophylactic dosage per day, mg/kg	Limitations in young infants
Trimethoprim	1	Not recommended <6 wk of age
Trimethoprim	1-2	Not recommended <2 mo of age
Sulfamethoxazole	10-15	
Nitrofurantoin	1	Not recommended <3 mo of age
Cefaclor	10	No age limitations
Cefixime	2	Not recommended in preterms and newborns
Ceftibuten <sup>†</sup>	2	
Cefuroximaxetil <sup>‡</sup>	5	

\* The first-choice antibacterials are nitrofurantoin, trimethoprim, and trimethoprim/sulfamethoxazole; in exceptional cases, oral cephalosporin can be used.  
<sup>†</sup> In Germany, ceftibuten is not approved for infants <3 mo old.  
<sup>‡</sup> Modified with permission from the European Association of Urology [75]. Modified according to Craig et al [80].

Tabela 2 - Antibióticos na profilaxia (1)

## Estudos realizados no âmbito da profilaxia antibiótica: como se iniciaram e como evoluíram

O uso de profilaxia contínua com antibióticos surgiu em 1970, principalmente com o estudo de Normand e Smellie em que se demonstrou uma diminuição das ITU recorrentes em crianças com refluxo vesico-ureteral com o uso de trimetoprim, sendo uma alternativa à intervenção cirúrgica <sup>(12)</sup>.

Assim, sete anos depois, a AUA tornou a profilaxia como uma recomendação na abordagem ao refluxo vesico-ureteral. Contudo, vários estudos posteriores não demonstraram nenhuma vantagem neste procedimento, bem como o desenvolvimento de microrganismos resistentes, o que gerou alguma controvérsia relativamente a esta questão <sup>(12)</sup>.

Ao longo dos últimos seis anos vários ensaios com diversos indicadores e resultados foram publicados (tabela 3).

Study		RIVUR Trial (Hoberman et al.) [20] 2014	Swedish Reflux Trial (Brandstrom et al.) [18, 19, 21] 2009	PRIVENT Trial (Craig et al.) [17] 2009	Roussey-Kesler et al. [13] 2008	Pennessi et al. [12] 2008	Montini et al. [11] 2008	Swerkerson et al. [22] 2007	Garin et al. [10] 2006
Design		RCT/DB/ITT	RCT/SB/ITT	RCT/DB/ITT	RCT/NB/ITT	RCT/SB/ITT	RCT/SB/ITT	Retrospective	RCT/NB/OT
Patient ages		2 months to 6 years	12 to 24 months	< 18 years	1 month to 3 years	< 30 months	2 months to 7 years	< 24 months	3 months to 17 years
Number of females/males		558/49	128/75	369/207	156/69	52/48	234/104	140/163	178/40
UTI criteria		Culture and DMSA	Culture	Culture	Culture	Culture	Culture and DMSA	Culture and DMSA	Culture and DMSA
Collection method		Cath/suprapubic/midstream	Bag/midstream	Cath/midstream	Bag/midstream	Cath/midstream	Bag	Bag/midstream/cath/suprapubic	Cath/midstream
VUR		I to IV	III to IV	0 to V	I to III	II to IV	0 to III	0 to V	0 to III
Antibiotic used		TMP/SMX	TMP, nitrofurantoin, and cefadroxil	TMP-SMX	Co-trimoxazole	TMP/SMX	Co-trimoxazole and co-amoxiclav	TMP (VUR grade III to V)	TMP-SMX or nitrofurantoin
BBD		Assessed at enrollment and 1-year and 2-year follow-up	Assessed pretrial and at the end of 2 years	Not assessed	Not assessed	Not assessed	Not assessed	Not assessed	Not assessed
Follow-up		2 years	1 year	1.5 years	2 years Abx., 4 years followed	1 year	1-2 years	1 year	1 year
Baseline renal scarring in VUR, % (n/N)	CAP	4.1 (12/292)	51 (22/43) (female), 81 (21/26) (male)	25 (73/288)	Not measured	38 (19/50), B/L: 6 (3/50) (scar)	33.1 (70/211)	80.5 (29/36 VUR grade III-V)*	< 9 (5/55)
	No CAP	3.1 (9/290)	57 (24/42) (female), 69 (18/26) (male)	25 (73/288)		32 (16/50), B/L: 4 (2/50) (scar)	27.5 (35/127)	54.5 (24/44 VUR grade I-II)*	< 3.4 (2/58)
New renal scarring in VUR, % (n/N)	CAP	8.2 (18/220)	0 (0/43) (female), 0 (0/26) (male)	7 (5/288) (abnormal DMSA in grade 0-V patients)	Not reported	40 (22/50)	1.1 (2/187)	58.3 (21/36 VUR grade III-V)	9 (5/55)
	No CAP	8.4 (19/227)	19 (8/42) (female), 4 (1/26) (male)	8 (7/288) (abnormal DMSA in grade 0-V patients)		36 (18/50)	1.9 (2/108)	36.4 (16/44 VUR grade I-II)	3.4 (2/58)
Recurrent febrile UTI in VUR, % (n/N)	CAP	25.5 (77/302) <sup>b</sup> 14.8 (39/264) <sup>b</sup>	19 (8/43) (female), 8 (2/26) (male)	12.2 (10/122)	13 (13/103)	36 (18/50)	12.1 (10/82)	22.2 (8/36 VUR grade III-V)	12.9 (7/55)
	No CAP	37.4 (114/305) <sup>c</sup> 27.4 (72/263) <sup>b</sup>	57 (24/42) (female), 4 (1/26) (male)	20.6 (17/121)	26 (19/122)	30 (15/50)	19.6 (9/46)	15.9 (7/44 VUR grade I-II)	1.7 (1/58)
Odds ratio CAP (<1 favors CAP)		0.54 (0.35-0.82)	0.39 (0.18-0.88)	0.58 (0.26-1.32)	0.81 (0.38-1.72)	1.20 (0.54-2.64)	0.62 (0.24-1.64)	1.40 (0.46-4.22)	7.38 (0.88-61.97)
Conclusions		CAP decreases recurrence of UTI, especially with BBD and initial febrile UTI.	Benefit especially in girls to CAP; decreased renal scarring	CAP reduces UTI in overall and in VUR subgroup	CAP reduces UTI in boys with grade III VUR	No benefit to CAP	No benefit to CAP	CAP ineffective in grade III-V	No benefit to CAP

\*Hansson and colleagues 2004 [23]. <sup>b</sup>Children with missing data omitted. <sup>c</sup>Children with missing data classified as having had an event. Abx, Antibiotics; BBD, bladder and bowel dysfunction; B/L, Bilateral; CAP, continuous antibiotic prophylaxis; DB, double-blind; DMSA, dimercaptosuccinic acid; ITT, intention to treat; NB, non-blinded; OT, on treatment; PRIVENT, Prevention of Recurrent urinary tract infection in children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts Trial; RCT, randomized controlled trial; RIVUR, Randomized Intervention for Children with Vesico-Ureteral Reflux; SB, single-blind (imaging physicians); SMX, sulfamethoxazole; TMP, trimethoprim; UTI, urinary tract infection; VUR, vesicoureteral reflux.

**Tabela 3- Estudos mais relevantes sobre refluxo vesico-ureteral nos últimos 8 anos (12)**

Alguns dos estudos recentes que investigaram a eficácia da profilaxia antibiótica em crianças com refluxo vesico-ureteral, concluíram que não existe diferença significativa em

relação à recorrência de ITU com o uso de antibioterapia <sup>(13)</sup>, nomeadamente uma meta-análise de 6 ensaios randomizados mencionada pelas *guidelines* da APP de 2011 <sup>(14)</sup>.

Muitos dos estudos, que não favoreceram a profilaxia contínua, avaliaram crianças que tiveram apenas uma ITU, refluxo vesico-ureteral de baixo grau, com um curto período de seguimento posteriormente e quando apresentavam danos renais, estes eram poucos. Não abrangendo outro tipo de população, os resultados não refletem a real eficácia da profilaxia antibiótica, pois não foram incluídas crianças com outras características clínicas que poderiam beneficiar mais desta abordagem, como demonstraram outros estudos <sup>(12)</sup>.

Contudo, outros ensaios demonstraram uma vantagem na utilização de profilaxia nestes casos <sup>(13)</sup>.

### **Infeções do trato urinário recorrentes**

O refluxo com dilatação, cicatrizes renais, disfunção vesical e intestinal (disfunção funcional que consiste em sintomas urinários e intestinais, tais como urgência urinária, aumento ou diminuição da frequência urinária e obstipação <sup>(15)</sup>) e refluxo ocorrendo com baixo volume vesical são associados a um maior risco de futuras ITU <sup>(2)</sup>.

Segundo a *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), ITU recorrentes são definidas como duas ITU onde anteriormente ocorreu pelo menos uma infeção do trato urinário alta ou três ou mais episódios de infeção do trato urinário baixa <sup>(16)</sup>.

As crianças até ao ano de idade apresentam 26% de risco de recorrência de ITU, enquanto que as mais velhas têm um risco de 40 a 60%. Este risco aumenta com a ocorrência de cada episódio de UTI febril <sup>(14)</sup>.

Segundo um estudo comparativo entre crianças com refluxo vesico-ureteral com e sem ITU recorrentes, de 2013, no primeiro ano de vida, quanto mais cedo se dá a ocorrência da primeira ITU, maior o risco de recorrência. Este risco também é aumentado em casos de altos graus de refluxo vesico-ureteral ou bilateral e em ITU cuja etiologia não é *E coli*. Este estudo conclui que a profilaxia antibiótica a longo prazo é benéfica em crianças do sexo feminino com refluxo vesico-ureteral com dilatação e que esta medida deve ser considerada nos doentes com elevada suscetibilidade para ITU e risco de danos renais <sup>(17)</sup>.

Conway et al e Dias et al., identificaram e suportaram a existência de fatores de risco para a recorrência de ITU, tais como a idade, sexo feminino, raça caucasiana, refluxo vesico-ureteral de grau IV ou V e disfunção vesical e intestinal <sup>(12)</sup>. A hidronefroze detectada na

ecografia renal inicial também pode aumentar o risco de ITU recorrentes <sup>(18)</sup>. A deficiência na imunidade inata é um possível fator de risco estudado mais recentemente <sup>(5)</sup>.

A cistouretrografia retrógrada pode ser útil na predição da recorrência de ITU, uma vez um atraso na progressão do contraste está associado com um aumento desta <sup>(18)</sup>.

O estudo *Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux* (RIVUR) também relacionou a gravidade do refluxo vesico-ureteral com a probabilidade de apresentar recorrências febris ou sintomáticas, sendo que nos graus III e IV esta era mais elevada face aos graus I e II (22,9% e 14,3%, respetivamente) <sup>(4)</sup>.

Segundo Craig *et al.*, o risco absoluto de recorrência sofreu uma redução de 6% após 12 meses de profilaxia antibiótica, sendo que seria necessário tratar 14 crianças para prevenir um caso de ITU <sup>(4, 6)</sup>.

No *Swedish Reflux Trial*, os resultados apenas foram estatisticamente relevantes no sexo feminino, em que o grupo sujeito apenas a vigilância apresentou a maior taxa de ITU recorrente com febre e o mais curto período até uma recorrência surgir. A taxa de recorrência de ITU febris não foi relacionada com o grau de refluxo vesico-uretral ou cicatrizes renais à entrada <sup>(19)</sup>.

Segundo uma revisão sistemática de 2014, o uso de profilaxia antibiótica diminui a probabilidade de ITU febril ou sintomática em 37% <sup>(8)</sup>.

O estudo *Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts* (PRIVENT) registou uma diminuição do risco de ITU de 52% em doentes com refluxo vesico-ureteral <sup>(13)</sup>, sendo necessário o tratamento de 14 doentes para prevenir uma ITU <sup>(14)</sup>.

No estudo RIVUR, 111 doentes apresentaram 171 recorrências de UTI. Das primeiras 111, 72,1 % eram ITU com febre e 2 primeiras recorrências surgiram ao fim de 2 anos <sup>(4)</sup>.

A administração de profilaxia antibiótica com trimetoprim/sulfametoxazol reduziu o risco de recorrência de ITU sintomática e febril em 50% <sup>(1, 4, 12)</sup>, diferença que aumentou progressivamente ao longo do tempo. Este dado foi aferido, independentemente do sexo, idade, grau do refluxo, se à entrada no estudo tinha antecedentes de uma ou duas ITU, se o agente patogénico apresentava ou não resistência e se o refluxo vesico-ureteral curou, melhorou, permaneceu inalterado ou piorou. Contudo, foram registadas importantes relações com o tipo de infeção inicial e a presença ou não de disfunção vesical e intestinal, sendo que crianças com uma ITU inicial com febre e doentes com a disfunção anteriormente referida apresentaram um benefício mais significativo, com uma redução de recorrências na ordem dos 60 e 80% respetivamente <sup>(4)</sup>.



Em casos de locais com alta incidência de bactérias produtoras de beta-lactamases deverá ser considerada a profilaxia com cefalosporinas <sup>(1)</sup>.

Segundo o estudo RIVUR, oito doentes necessitariam de ser tratadas durante dois anos, a fim de prevenir um caso de ITU <sup>(4)</sup>.

Todavia, o efeito desta abordagem foi traduzida numa baixa diminuição da taxa de recorrência de ITU febril de 25% para 12%. Além disso, este ensaio, em contraste com o *Swedish Reflux Trial*, incluiu poucos participantes com refluxo de grau IV e com poucas alterações renais iniciais, o que tenderá para um menor risco de complicações associadas ao refluxo vesico-ureteral <sup>(12)</sup>.

Comparando o grupo placebo e o sujeito a profilaxia, o intervalo de tempo até surgir uma recorrência de ITU diferia numa percentagem inferior a 10% até aos dois anos de seguimento. Após esse período, a diferença entre os dois grupos era inexistente. Já no *Swedish Reflux Trial* demonstrou uma diferença superior a 10%, contudo isto só se verificou nas crianças do sexo feminino, sendo que não foram combinados os dados de ambos os géneros para análise, o que impede a comparação deste indicador deste ensaio com outros <sup>(6)</sup>, sendo uma limitação no sentido de chegar a um esclarecimento que contribua para conclusões relativamente a esta abordagem.

## Cicatrizes renais

A ITU é uma das principais causas de cicatrizes renais adquiridas. Mais de metade das crianças com estas infeções apresentará uma cintigrafia renal com DMSA anormal e uma parte terá alterações renais persistentes <sup>(9)</sup>.

O risco de aparecimento de cicatrizes renais aumenta exponencialmente com o número de ITU, logo a utilização de profilaxia contínua antibiótica com o objetivo de prevenir estas infeções deverá contribuir para a diminuição da probabilidade de ocorrência de cicatrizes <sup>(8)</sup>. Contudo esta relação não é necessária nem suficiente para a ocorrência destas <sup>(5, 20)</sup>. Muitas crianças com refluxo vesico-ureteral de alto grau podem nunca desenvolver cicatrizes renais, por outro lado, existem doentes sem esta patologia apresentam cicatrizes <sup>(21)</sup>.

Segundo um estudo de 2012, os doentes com refluxo vesico-ureteral apresentavam uma percentagem maior de cicatrizes renais permanentes do que aqueles sem esta patologia (37% e 12%, respectivamente), mesmo considerando que o período entre o início dos sintomas e do tratamento era mais curto naqueles que apresentavam refluxo (4,3 +- 1,8 dias) do que nos que não apresentavam (4,9 +- 2,4 dias) <sup>(1)</sup>.

O estudo RIVUR relatou, relativamente ao aparecimento ou agravamento cicatrizes renais, no grupo sujeito a profilaxia uma frequência de 8,4%, já no grupo do placebo esta foi 8,2%, correspondendo a 37 crianças no total <sup>(2, 4, 12)</sup>.

O *Swedish Reflux Trial* demonstrou a eficácia da profilaxia antibiótica na prevenção de cicatrizes renais em lactentes no primeiro ano de vida do sexo feminino que apresentavam refluxo vesicoureteral de grau III e IV; no grupo que realizou profilaxia, nenhum doente do sexo feminino desenvolveu novas cicatrizes renais, todavia 8 de 43 doentes pertencentes ao grupo que apenas tinha sido submetido a vigilância e 5 de 42 no grupo endoscopicamente tratado apresentavam cicatrizes renais de novo, quando efectuado a cintigrafia com DMSA após dois anos. Já nenhum dos 75 indivíduos do sexo masculino desenvolveu novas cicatrizes renais. <sup>(1, 19)</sup>.

No estudo RIVUR e noutros estudos, as diferenças registadas não foram consideradas estatisticamente relevantes em relação a cicatrizes renais, sendo um indicador secundário <sup>(13)</sup>.

No caso específico do estudo RIVUR, a maioria das crianças participaram no estudo após a sua primeira ITU, em que o risco de ocorrer cicatrizes renais é muito baixo, e por ter sido praticada e inculcada aos cuidadores uma maior vigilância, a fim de garantir uma atuação médica o mais breve e eficaz possível <sup>(4, 8)</sup>, justificando-se assim o registo de raros destes eventos. Além disso, a estrutura deste ensaio não foi adequada para inferir acerca do benefício da profilaxia no surgimento de cicatrizes renais, uma vez que não foram realizadas cintigrafias com DMSA aquando a recorrência de ITU febril, a fim de avaliar uma possível pielonefrite aguda <sup>(6)</sup>.

O estudo PRIVENT, à semelhança do estudo RIVUR, apenas recrutou crianças após a sua primeira ou segunda ITU <sup>(8)</sup>.

Consequentemente, estes dados não são conclusivos, uma vez que nenhum ensaio realizado tinha as condições necessárias, nomeadamente o tamanho da população e outros fatores na estrutura do estudo, que permitissem uma avaliação relevante deste indicador. Por isso, serão necessários estudos mais adequados, com o período *de follow-up* maior, de forma a aferir o papel da profilaxia antibiótica na prevenção de cicatrizes renais <sup>(8)</sup>.

### **Profilaxia e populações selecionadas**

Foram reunidos um estudo coorte da população do RIVUR com refluxo vesico-ureteral que foi incluído no grupo a realizar placebo e um outro estudo coorte que incluiu as crianças que foram avaliadas para a inclusão do RIVUR mas que foram excluídas por não apresentarem refluxo (Careful Urinary Tract Infection Evaluation – CUTIE). Agrupando e analisando estes dados foi possível avaliar e estudar a história natural de uma pós-ITU numa criança, tendo como

indicadores as taxas de recorrência de ITU e cicatrizes renais, comparando-as entre os doentes com e sem refluxo vesico-ureteral e, deste modo, poder identificar fatores de riscos para estes mesmos indicadores supramencionados <sup>(5)</sup>.

Os doentes com disfunção vesical e intestinal associado a qualquer grau de refluxo vesico-ureteral apresentam o maior risco de recorrência de ITU com 56%. As crianças com esta disfunção, mas sem refluxo têm um risco de 35%; aqueles com um refluxo de grau até II e sem disfunção vesical e intestinal, 29%; as crianças sem controlo dos esfíncteres ou com controlo dos esfíncteres mas com disfunção vesical e intestinal e que têm um refluxo vesico-ureteral de grau III e IV, 27% de risco de recorrência de ITU; os doentes sem controlo dos esfíncteres com refluxo de grau I ou II, 16%; aqueles sem controlo dos esfíncteres e sem refluxo vesico-ureteral, 10%, sendo o risco mais baixo <sup>(5)</sup>.

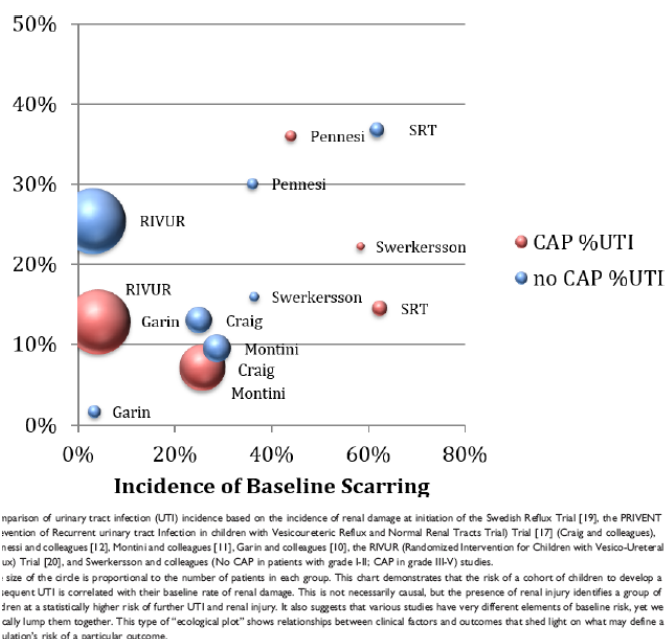
Ao fim de dois anos, não se observaram cicatrizes renais com frequência. Comparando com as crianças sem refluxo vesico-ureteral, os doentes que apresentavam esta patologia tinham o dobro das cicatrizes renais. Todavia, estes dados não foram considerados estatisticamente relevantes, devido à baixa frequência de cicatrizes renais e pequena amostra, portanto não foi possível identificar fatores de risco para o desenvolvimento de cicatrizes renais, bem como encontrar diferenças significativas no desenvolvimento destes nos diferentes grupos e sub-grupos <sup>(5)</sup>.

Apesar de tudo, este é o maior estudo observacional prospetivo que avaliou crianças com antecedentes de ITU sem serem sujeitas a profilaxia antibiótica, o que permitiu ter uma maior validação e generalização dos resultados face a outros estudos <sup>(5)</sup>.

O estudo RIVUR conclui um maior benefício da profilaxia antibiótica em doentes com disfunção vesical e intestinal (já que a prevenção de ITU pode interferir com a recuperação da função destes órgãos <sup>(5)</sup>) e naqueles cujo episódio inicial de ITU era acompanhado de febre <sup>(12)</sup>.

Com a análise dos resultados destes vários estudos, pode ser concluído que a eficácia da profilaxia antibiótica contínua varia consoante as características da população em que é aplicada. Isto causou grande controvérsia na clínica, por não existir uma conclusão homogénea e generalizada, todavia com uma observação mais crítica dos resultados, verifica-se que estes permitir-nos-ão indicar diversos factores de susceptibilidade, nomeadamente a presença de danos renais de base (gráfico 1), idade, grau de refluxo, disfunção vesical e intestinal, antecedentes de ITU e risco de recorrência de UTI <sup>(12)</sup>. Ou seja, algumas crianças podem evoluir sem quaisquer intercorrências sem recorrer a profilaxia com antibióticos, enquanto outras, estando em risco de ter ITU e danos renais, devem ser submetidos a este tratamento <sup>(12)</sup>.

## Refluxo Vesico-Ureteral: Profilaxia Antibiótica?



**Gráfico 1 - Incidência de ITU correlacionada com danos renais de base**  
(12)

Uma série de casos sujeitos a seguimento sem qualquer controlo indicaram que após um período de profilaxia antibiótica, certos indivíduos tinham o refluxo vesico-ureteral controlado, sem ITU ou danos renais, não recorrendo a qualquer antibiótico. Contudo, não é possível generalizar estas conclusões, nem identificar a população que beneficiaria mais dessa abordagem, uma vez que são necessários ensaios com maior qualidade para poder aferir algo (8, 12).

Segundo Brandström *et al.*, as crianças com idade inferior a um ano que mantinham o refluxo vesico-ureteral foram vigiadas e mantiveram a profilaxia até completarem o primeiro ano de vida. Por esta altura, muitos dos doentes já não apresentavam qualquer patologia. A questão que se coloca é se não tivessem sido submetidos a antibiótico neste período de tempo, apresentariam alguma ITU com febre (12).

Considerando a paragem da profilaxia antibiótica contínua, numa criança com refluxo vesico-ureteral com um quadro clínico de febre deve ser sempre considerada a hipótese diagnóstica de ITU, de modo a esta poder ser precocemente reconhecida e tratada adequadamente (12).

Portanto é necessário educar todos os pais ou cuidadores, a fim de reconhecerem a apresentação de uma ITU, especialmente quando as crianças interrompem a profilaxia antibiótica, e assim poder ser feita uma abordagem atempada (12).

As crianças a quem se pode considerar a dispensa de profilaxia são aquelas que não apresentam antecedentes relevantes de ITU, esvaziamento vesical sem alterações, sem cicatrizes renais e com refluxo de graus baixos (12), sendo apenas necessária uma vigilância assídua até ser

atingido um desenvolvimento adequado do trato urinário que não favoreça as ITU <sup>(2)</sup>. Já aquelas que têm um historial de múltiplas ITU, esvaziamento vesical com alterações, presença de disfunção vesical e intestinal, cicatrizes renais e refluxo de grau superior ou igual a III são fortemente indicadas para a realização de antibioterapia como profilaxia <sup>(12)</sup>.

O benefício da utilização de antibióticos como profilaxia é maior em grupos seleccionados e com determinados fatores de risco que favorecem ITU recorrentes, por isso as recomendações da APP e da NICE não sugerem esta abordagem de forma padronizada na população de idade pediátrica no seguimento de um primeiro episódio infeccioso <sup>(2)</sup>.

Uma vez que não existem evidências consistentes em relação à profilaxia antibiótica contínua, as guidelines da AUA para o refluxo vesico-ureteral consideram a não utilização deste tratamento em crianças seleccionadas, nomeadamente aquelas com refluxo de grau I ou II, sem antecedentes de ITU com febre, nem de disfunção vesical e sem alterações renais corticais <sup>(12, 22)</sup>.

Segundo as recomendações da EAU, nos doentes diagnosticados até ao primeiro ano de vida, deve ser efetuada a profilaxia antibiótica inicialmente, independentemente do grau de doença, presença de cicatrizes renais ou sintomas, pois no início da infância os rins apresentam um maior risco de desenvolver cicatrizes renais. A antibioterapia profilática é preferível em todas as crianças na faixa etária 1-5 anos com refluxo vesico-ureteral de graus III-V, como

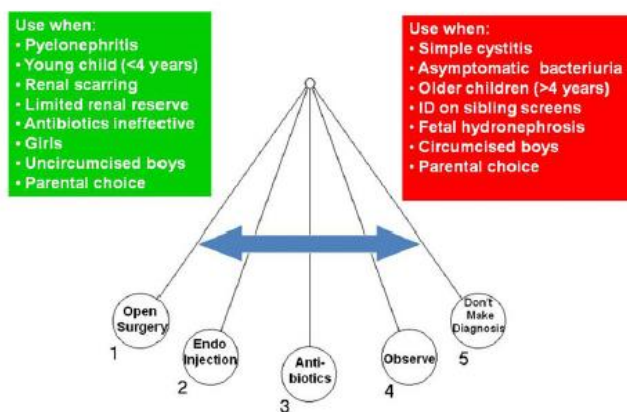


Figura 1 - Abordagem dinâmica baseada no risco (14)

terapêutica inicial <sup>(7)</sup>.

Assim, pode ser considerada uma abordagem dinâmica do refluxo vesico-urinário baseada no risco de desenvolver complicações associadas, nomeadamente recorrência de ITU e cicatrizes renais <sup>(14)</sup> (figura 1).

### **Resistência à antibioterapia**

No estudo RIVUR, observou-se uma maior incidência de microrganismos resistentes à antibioterapia nas recorrências que ocorreram no grupo a realizar profilaxia (68,4 vs. 24,6%), contudo estes dados não foram considerados significativos. Estudos de Craig *et al.* demonstraram dados semelhantes <sup>(4, 13)</sup>.

Pennesi *et al.* concluiu que as recorrências de ITU eram causadas bactérias multirresistentes no grupo a realizar profilaxia. O estudo Montini *et al.* indicou que 8 dos 9 casos de recorrências com causa atribuída a uma bactéria resistente pertenciam ao grupo que realizou profilaxia <sup>(4)</sup>. Já Garin *et al.* observaram que 7 dos 8 doentes submetidos a profilaxia desenvolveram pielonefrite aguda e apresentavam uroculturas positivas para bactérias resistentes à antibioterapia utilizada <sup>(6)</sup>.

Um estudo do *Children's Hospital of Philadelphia* afirmou que com a profilaxia antibiótica, verificou-se um aumento de 7,5 vezes nos microrganismos resistentes <sup>(14)</sup>.

Outros estudos também mostraram preocupação acerca da resistência aos antibióticos neste âmbito, mesmo podendo haver um benefício na terapêutica <sup>(3, 10)</sup>.

Estes factos indicam que deve haver uma preocupação acrescida na utilização desta abordagem, uma vez que pode levar a ITU difíceis de tratar, o que constitui um risco de morbilidades significativas <sup>(6, 23)</sup>.

### **Profilaxia intermitente**

A realização de antibioterapia intermitente juntamente com vigilância ativa e o tratamento precoce das infeções urinárias, apesar de não ter sido muito abordada em estudos, é considerada como uma possível alternativa à profilaxia contínua <sup>(12)</sup>.

Isto pressupõe que as ITU apresentam um quadro clínico típico com sintomas de esvaziamento vesical e/ou febre, contudo isto nem sempre se verifica, especialmente nas faixas

etárias mais baixas. Coulthard *et al.* assumiram que crianças mais velhas apresentariam mais cedo sintomas urinários típicos que facilitariam um tratamento precoce, todavia nas suas observações, verificaram que a abordagem terapêutica não era feita atempadamente e que se desenvolviam novas cicatrizes renais <sup>(12)</sup>.

Assim concluiu-se que as ITU ou cicatrizes renais de novo não são sempre antevistas apenas com base na sintomatologia <sup>(12)</sup>.

O *Swedish Reflux Trial* verificou que esta abordagem conduz a mais lesões renais <sup>(12)</sup>.

### **Adesão à terapêutica**

No estudo RIVUR, os cuidadores de 76,9% indicaram a correta administração da medicação em pelo menos 75% das vezes, 85,2% pelo menos 50% das vezes. Relativamente à adesão ao tratamento, não se verificou uma diferença significativa entre o grupo a realizar profilaxia antibiótica e aquele a realizar placebo <sup>(4)</sup>.

A adesão à profilaxia, influenciada pela educação dos pais e doentes, é fundamental para a eficácia desta <sup>(1)</sup>.

### **Falência da terapêutica**

Múltiplos fatores podem levar à falência do tratamento de doentes com ITU recorrentes, tais como microrganismos resistentes à antibioterapia, o mecanismo de atuação do antibiótico, a duração da terapêutica, danos provocados pela abordagem cirúrgica, a formação de biofilme, assim como a própria adesão à terapêutica <sup>(4, 23)</sup>.

### **Evolução da doença**

Segundo o estudo *Swedish Reflux Trial*, após dois anos, 91% dos doentes realizaram uma consulta de seguimento. O grupo que apresentou uma melhoria mais acentuada no estado do refluxo vesico-ureteral foi aquele que foi submetido a tratamento endoscópico, não havendo diferenças significativas entre os que realizaram profilaxia antibiótica e os que apenas foram sujeitos a vigilância médica <sup>(19)</sup>.

## **Efeitos adversos**

Segundo o estudo RIVUR, as percentagens de efeitos adversos como febre, otite média, diarreia, faringite, rash ou infeção viral, bem como hospitalizações e idas ao serviço de urgências não diferiram de forma significativamente relevante entre o grupo a realizar profilaxia e o grupo placebo <sup>(4)</sup>.

## **Limitações nos estudos realizados**

O estudo RIVUR apresenta diversas limitações, como a difícil aplicação em populações de idade pediátrica com outras características ou em locais em que os padrões de resistência e suscetibilidade não permitam a utilização de trimetoprim-sulfametoxazol e a fiabilidade limitada nas conclusões realizadas em subgrupos <sup>(4)</sup>.

O facto dos recentes ensaios e estudos demonstrarem uma controvérsia relativamente à abordagem do refluxo vesico-ureteral e do uso da profilaxia contínua e respetivo benefício, deve-se ao facto de muitos destes não terem uma estrutura adequada e apresentarem falhas que enfraquecem os seus resultados e conclusões <sup>(8, 3, 24)</sup>.



## Abordagem cirúrgica

Em casos selecionados, em que são ponderados os riscos de futuras infecções, nomeadamente pielonefrite, cicatrizes renais e doença renal crónica, a baixa probabilidade de resolução espontânea, um refluxo vesico-ureteral de grau elevado, ineficácia da profilaxia antibiótica, bem como as preferências familiares, pode ser necessário partir para uma intervenção cirúrgica <sup>(8, 12)</sup>.

Vários ensaios realizaram comparações entre uma abordagem cirúrgica e uma profilática recorrendo a antibioterapia, todavia não foram encontradas diferenças estatisticamente relevantes, nomeadamente no âmbito da recorrência ITU e cicatrizes renais. No entanto, há que ter em conta que estes estudos comparativos não incluíam um grupo de controlo <sup>(4)</sup>.

Uma meta-análise sistemática realizada pelo *Vesicoureteral Reflux Guideline Update Committee* da AUA não conseguiu suportar recomendações relativamente às intervenções cirúrgicas, nomeadamente a reimplantação uretral, devido à falta de evidência estatisticamente significativa, estando este tipo de abordagens reservadas para grupos específicos <sup>(25)</sup>.

## Abordagens alternativas

Devido à controvérsia que existe no âmbito da profilaxia com antibioterapia, nomeadamente o aumento da resistência bacteriana <sup>(26)</sup> foram consideradas e experimentadas outras intervenções que prevenissem os danos a longo prazo provocados por ITU recorrentes, que tinham como objetivo atuar nos fatores que promovessem o desenvolvimento de uma ITU, tais como: o crescimento bacteriano no trato urogenital; epitélio que facilita o desenvolvimento de microrganismos na zona peri-meatal; aderência bacteriana ao epitélio do trato urinário; bioflora que favorece os microrganismos patogénicos; secreção insuficiente das citocinas do urotélio; estase urinária; refluxo vesico-ureteral <sup>(25)</sup>.

Relativamente à circuncisão, foi reportado que esta podia trazer benefícios na prevenção de ITU, pois o prepúcio seria um fator de risco desta nas crianças do sexo masculino, dado o ambiente favorável que este representa para a colonização das bactérias <sup>(25)</sup>.

Devido a alguns resultados e conclusões controversas, foi realizada uma meta-análise de 12 estudos acerca da circuncisão e prevenção de ITU. Embora este procedimento fosse vantajoso em crianças com UTI recorrentes e doentes com refluxo vesico-ureteral de baixo grau e hidronefrose pré-natal, concluiu-se que seria necessário realizar 111 circuncisões de modo a prevenir um ITU, o que não se reflete num custo-benefício adequado. Assim a circuncisão de rotina não é suportado por este estudo <sup>(25)</sup>.

No estudo RIVUR não foi possível retirar conclusões relativamente à circuncisão, uma vez que a população masculina incluída no ensaio não foi suficiente <sup>(4)</sup>.

O arando, os glicosaminoglicanos e o pentosanpolisulfato de sódio são agentes que empiricamente previnem a adesão bacteriana ao urotélio. Contudo, no caso do arando, os resultados não são conclusivos, apesar de alguns estudos serem promissores na prevenção de ITU sintomáticas em mulheres <sup>(17, 25)</sup>, e em crianças sem patologia grave do tracto urinário <sup>(27)</sup>. Já os glicosaminoglicanos e o pentosanpolisulfato de sódio apresentaram algum benefício em modelos animais, não tendo sido testados em humanos <sup>(1, 25)</sup>.

A utilização de lactobacilos e probióticos vai modificar e restabelecer a bioflora da uretra através da exclusão competitiva. Os estudos não chegam a um acordo acerca desta intervenção, não apresentando qualquer vantagem relativamente ao arando na prevenção de UTI <sup>(25)</sup>.

Utilizando um isolado de *E coli* modificado, poderia ser criada uma vacina que estimulasse a secreção de citocinas uroteliais de forma a produzir imunidade contra ITU provocadas por este microrganismo. Contudo, ainda não foram realizados ensaios em seres humanos <sup>(25)</sup>.

De modo a encontrar alternativas adequadas à profilaxia com antibioterapia para a prevenção de ITU, é fundamental realizar mais estudos com uma maior robustez e qualidade <sup>(25)</sup>.

Além disso, pode ser considerada o uso destas intervenções alternativas juntamente com a profilaxia antibiótica <sup>(26)</sup>.

## Conclusão

A abordagem doentes com refluxo vesico-ureteral é influenciado por uma série de componentes clínicos, radiológicos e sociais, contudo é necessário estabelecer normas de orientação diagnóstica e tratamento que sejam consensuais, devido à controvérsia existente em torno deste tema <sup>(2, 12)</sup>.

As várias recomendações e *guidelines*, baseadas em informação de qualidade, permitem guiar corretamente o clínico na abordagem de uma patologia. Assim, devemos ter em conta o que nos transmitem, bem como não deixar de considerar na individualidade de cada doente, das respetivas diferenças em relação aos outros e como adaptar as estratégias padronizadas a cada um <sup>(12)</sup>.

Vários estudos recentes sugerem que há um benefício na utilização da profilaxia com antibioterapia, contudo na interpretação dos resultados é importante não esquecer e considerar as limitações dos vários estudos.

Pode ser considerado a existência de modificadores da eficácia desta terapêutica, todavia ainda não existem preditores totalmente fiáveis que determinem o risco de uma ITU ou danos renais. Os estudos realizados desenvolveram a abordagem do refluxo vesico-ureteral que sendo mais minuciosamente estudados em futuros ensaios, poderão ser úteis determinadores individuais e assim ser um guia fundamental na abordagem e aplicação clínica no refluxo vesico-ureteral <sup>(12)</sup>.

Existe uma necessidade de mais estudos para identificar e validar preditores de UTI recorrentes, pois o benefício de uma profilaxia antibiótica será mais acentuado em crianças com um maior risco de recorrência destas infeções <sup>(5)</sup>.

Contudo, não se deve descurar a emergência de resistências bacteriológicas influenciadas pelo uso de antibioterapia na profilaxia, o que atribui ainda mais importância à estratificação dos vários doentes em grupos de risco que possibilitará um uso mais moderado e consciencioso desta terapêutica <sup>(5)</sup>.

Muitos fatores vão influenciar a decisão de se realizar um estudo imagiológico em crianças que apresentem um ITU com febre, nomeadamente antecedentes familiares de refluxo vesico-ureteral, idade, sexo, raça, gravidade da infeção, função vesical e intestinal, custos e outras desvantagens da cistouretrografia retrógrada, atitude e adesão dos cuidadores face à patologia e à profilaxia e eficácia da profilaxia na prevenção de ITU recorrentes <sup>(4)</sup>. Tendo em conta que o consenso relativamente ao benefício da profilaxia com antibioterapia ainda não existe, o mais adequado na abordagem destes doentes será uma vigilância cautelosa, sem realizar cistouretrografia retrógrada, uma vez que esta não influenciará o tratamento. Todavia,

face aos estudos recentes realizados favorecendo a profilaxia, nomeadamente o RIVUR, seria prudente reconsiderar estas recomendações <sup>(4)</sup>.

Serão necessários estudos que analisem o custo-benefício desta abordagem de forma a ajudar na decisão clínica e parental, nomeadamente na terapêutica e na realização ou não de exames imagiológicos em doentes de idade pediátrica <sup>(4)</sup>. Além disso, devido aos eventuais riscos e complicações da profilaxia antibiótica, é prudente obter um consentimento informado aquando a sugestão deste tratamento <sup>(14)</sup>.

É essencial debater mais este assunto, para se poder chegar a uma conclusão que seja geralmente validada e assim facilitar o algoritmo de decisão da abordagem do refluxo vesico-ureteral e ITU, por isso é importante também definir um número aceitável de diagnósticos falhados, um risco na prevenção <sup>(12)</sup>.

Portanto pode concluir-se, face aos vários estudos, ensaios e revisões sistemáticas realizadas ao longo dos anos, que, atualmente, além de nos questionarmos acerca da eficácia e recomendação da profilaxia antibiótica nas crianças com refluxo vesico-ureteral com vista a prevenção de ITU recorrentes, devemos definir quais os grupos selecionados e que terão, de facto, um benefício com esta intervenção. Sendo, por isso, necessário, a realização de ensaios, à semelhança do RIVUR, mas com estruturas mais adequadas, com uma população mais abrangente, um tempo de follow-up maior, de modo a conseguir tirar conclusões mais fiáveis e que permitam uma aplicação destas na prática clínica, bem como objetivar outros indicadores primários, nomeadamente a evolução das cicatrizes renais nestes doentes.

No entanto, à luz dos conhecimentos e dados recentes, a profilaxia antibiótica poderá beneficiar grupos específicos dentro da população pediátrica, nomeadamente os que apresentam determinados factores de risco e susceptibilidade para o desenvolvimento de ITU e cicatrizes renais, morbilidades significativas do refluxo vesico-ureteral. Assim será adequado e aconselhável a realização desta terapêutica em crianças até aos cinco anos, que apresentem graus de refluxo elevados (maior ou igual a III), disfunção vesical e intestinal, ITU com febre como episódio inicial, antecedentes de ITU e danos renais de base.

## Bibliografia

1. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, Tekgül S. Urinary Tract Infections in Children: EAU/ESPU Guidelines. *European Urology* 2015, 67:546-558.
2. Arlen AM, Cooper CS. Controversies in the Management of Vesicoureteral Reflux. *Current Urology Reports* 2015, 16: 64.
3. Routh JC, Bogaert GA, Kaefer M, Manzoni G, Park JM, Retik AB, H. Rushton G, Snodgrass WT, Wilcox DT. Vesicoureteral Reflux: Current Trends in Diagnosis, Screening, and Treatment. *European Association of Urology* 2012, 61 (4):773-82.
4. Trial Investigators RIVUR, Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, Kropp BP, Skoog SJ, Nelson CP, Moxey-Mims M, Chesney RW, Carpenter MA. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. *The New Journal of Medicine* 2014, 370:2367–2376.
5. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, Patel M, deBerardinis R, Parker A, Bhatnagar S, Haralam MA, Pope M, Kearney D, Sprague B, Barrera R, Viteri B, Egigueron M, Shah N, Hoberman A. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *American Academy of Pediatrics* 2015, 136.
6. Cara-Fuentes G, Gupta N, Garin EH. The RIVUR study: A review of its findings. *Pediatric Nephrology* 2014, doi:10.1007/s00467-014-3021-2.
7. Tekgu S, Riedmiller H, Hoebeke P, *et al.* EAU Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children. *European Urology* 2012, 62:534–42.
8. Wang HH, Gbadegesin RA, Foreman JW, Nagaraj SK, Wigfall DR, Wiener JS, Routh JC. Efficacy of Antibiotic Prophylaxis in Children with Vesicoureteral Reflux: Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Urology*. 2014, doi:10.1016/j.juro.2014.08.112.
9. Juliano TM, Stephany HA, Clayton DB, *et al.* Incidence of Abnormal Imaging and Recurrent Pyelonephritis After First Febrile Urinary Tract Infection in Children 2 to 24 months old. *Journal of Urology*. 2013, 190:1505–10.
10. Williams G, Craig JC. Long-term Antibiotics for Preventing Recurrent Urinary Tract Infection in Children. *Cochrane Database* 2011, Issue 3: CD001534.
11. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R, Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee, Infectious Diseases and Immunization Committee: Prophylactic Antibiotics for Children with Recurrent Urinary Tract Infections. *Paediatric Child Health* 2015, 20(1):45-51.

12. Baquerizo BV, Peters CA. Antibiotic Prophylaxis and Reflux: Critical Review and Assessment. *F1000Prime Reports* 2014, 6:104.
13. Mattoo TK, Carpenter MA, Moxey-Mims M, Chesney RW, For The RIVUR Trial Investigators. The RIVUR Trial: a Factual Interpretation of our Data. *Pediatric Nephrology* 2015, 30:707–712.
14. Koyle M, Kirsch A, Barone C, *et al.* Challenges in Childhood Urinary Tract Infection/Vesicoureteral Reflux Investigation and Management: Calming the Storm. *Urology*. 2012, 80:503–8.
15. Borch L, Hagstroem S, Bower WF, Siggaard Rittig C, Rittig S. Bladder and Bowel Dysfunction and the Resolution of Urinary Incontinence with Successful Management of Bowel Symptoms in Children. *Acta Paediatrica* 2013, 102(5):e215-20.
16. Jadresić, Lyda: Urinary Tract Infections in Children. *Paediatrics and Child Health* 2013, 24:7.
17. Park S, Song SH, Lee C, Kim JW, Kim KS. Bacterial Pathogens in First Febrile Urinary Tract Infection Affect Breakthrough Infections in Infants with Vesicoureteral Reflux Treated with Prophylactic Antibiotics. *Urology* 2013;81:1342–5.
18. Park S, Han JY, Kim KS. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection in Infants with Vesicoureteral Reflux during Prophylactic Treatment: Effect of Delayed Contrast Passage on Voiding Cystourethrogram. *Journal of Urology*. 2011, 78: 170–173.
19. Brandstrom P, Jodal U, Sillen U, Hansson S. The Swedish Reflux Trial: Review of a Randomized, Controlled Trial in Children with Dilating Vesicoureteral Reflux. *Journal of Pediatric Urology* 2011, 7: 594–600.
20. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman. A Risk of Renal Scarring in Children with a First Urinary Tract Infection: a Systematic Review. *Pediatrics* 2010; 126:1084–1091.
21. Carpenter MA, Hoberman A, Mattoo TK, Mathews R, Keren R, Chesney RW, Moxey-Mims M, Greenfield SP, Trial Investigators RIVUR. The RIVUR Trial: Profile and Baseline Clinical Associations of Children with Vesicoureteral Reflux. *Pediatrics* 2013, 132:e34–45.
22. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS Jr, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, Khoury AE, Lorenzo AJ, Pohl HG, Shapiro E, Snodgrass WT, Diaz M. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *Journal of Urology* 2010, 184:1134–1144.
23. Wu TH, Huang FL, Fu LS, Chou CM, Chien YL, Huang CM, Lin CF, Chen PY. Treatment of Recurrent Complicated Urinary Tract Infections in Children with Vesicoureteral Reflux. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2014, xx, 1-6.

24. Nagler EV, Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for Primary Vesicoureteric Reflux. Cochrane Database 2011, Syst Rev 6:CD001532.
25. Tewary K, Narchi H: Recurrent Urinary Tract Infections in Children: Preventive Interventions other than Prophylactic Antibiotics. World Journal of Methodology 2015, 5(2): 13-19.
26. Afshar K, Stothers L, Scott H, MacNeily AE. Cranberry juice for the Prevention of Pediatric Urinary Tract Infection: a Randomized Controlled Trial. Journal of Urology 2012, 188(Suppl):1584–7.
27. Salo J, Uhari M, Helminen M, et al. Cranberry Juice for the Prevention of Recurrences of Urinary Tract Infections in Children: a Randomized Placebo-controlled Trial. Clinical Infection Diseases 2012, 54:340–6.